RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **169886**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia **296129**

(22) Data zgłoszenia: **30.09.1992**

(51) IntCl[6]
B01J 13/14
A01N 25/28

CZYTELNIA OGÓLNA

(54) **Sposób kapsułkowania wilgotnych substancji stałych**

(43) **Zgłoszenie ogłoszono:**
05.04.1994 BUP 07/94

(45) **O udzieleniu patentu ogłoszono:**
30.09.1996 WUP 09/96

(73) **Uprawniony z patentu:**
Politechnika Śląska, Gliwice, PL

(72) **Twórca wynalazku:**
Jan Łukaszczyk, Orzesze, PL

(74) **Pełnomocnik:**
Ziółkowska Urszula, Politechnika Śląska

(57) 1. Sposób kapsułkowania wilgotnych substancji stałych, **znamienny tym,** że na wilgotne cząstki układu nośnik/substancja aktywna działa się roztworem hydrofobowym zawierającym rozpuszczalnik organiczny niemieszający się z wodą, co najmniej jeden monomer lub oligomer zdolny dopolireakcji z udziałem wody oraz ewentualnie substancje pomocnicze, przy czym woda niezbędna do zajścia polireakcji i wytworzenia otoczki polimerowej nie tworzy fazy ciągłej lub rozproszonej lecz w postaci wilgoci znajduje się w cząstkach fazy rozproszonej zawierającej substancję kapsułkową.

PL 169886 B1

Sposób kapsułkowania wilgotnych substancji stałych

Zastrzezenia patentowe

1. Sposób kapsułkowania wilgotnych substancji stałych, **znamienny tym,** że na wilgotne cząstki układu nośnik/substancja aktywna działa się roztworem hydrofobowym zawierającym rozpuszczalnik organiczny niemieszający się z wodą, co najmniej jeden monomer lub oligomer zdolny do polireakcji z udziałem wody oraz ewentualnie substancje pomocnicze, przy czym woda niezbędna do zajścia polireakcji i wytworzenia otoczki polimerowej nie tworzy fazy ciągłej lub rozproszonej lecz w postaci wilgoci znajduje się w cząstkach fazy rozproszonej zawierającej substancję kapsułkową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że jako monomerów lub oligomerów używa się związków, które w obecności wody ulegają polimeryzacji albo hydrolizie do produktów zdolnych do tworzenia polimerów w wyniku polikondensacji lub poliaddycji.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że jako monomery polimeryzujące stosuje się α-cyjanoakrylany i produkty pochodne, a jako monomery lub oligomery ulegające hydrolizie dwu -lub wieloizocyjaniany, chloroorganosilany lub ich pochodne.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że roztwór hydrofobowy zawiera 1-80% wagowych, a korzystnie 1-10% wagowych monomerów albo oligomerów albo ich mieszaniny.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób kapsułkowania wilgotnych substancji stałych aktywnych związanych chemicznie lub fizycznie z nośnikiem zdolnym do zatrzymania wewnątrz i/lub na powierzchni ziaren niewielkich ilości wody.

Kapsułkowanie substancji jest znane od dawna i znalazło zastosowanie w bardzo wielu dziedzinach, na przykład w wytwórstwie barwników, środków zapachowych, środków ochrony roślin i produktów farmaceutycznych. Kapsułkowanie umożliwia między innymi zwiększenie trwałości substancji czynnej zawartej w kapsułkach oraz kontrolę jej uwalniania do otaczającego środowiska.

Jedną z metod kapsułkowania jest kapsułkowanie przez polireakcję na granicy faz polegające na zdyspergowaniu substancji czynnej wraz z reagentem jednego typu i ewentualnymi dodatkami w fazie ciągłej zawierającej reagent innego typu oraz ewentualnie substancje pomocnicze. W wyniku polireakcji zachodzących z udziałem reagentów dwóch różnych typów, znajdujących się w oddzielnych fazach, na granicy faz wokół kropel lub cząstek fazy rozproszonej tworzy się powłoka polimeru otaczająca zawartą wewnątrz kropli lub cząstki stałej substancję czynną.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 577 515 przedstawiono sposób kapsułkowania substancji ciekłych przez międzyfazową kondensację z utworzeniem produktów pośrednich w postaci polikondensatu takiego jak poliamid, polisulfonamid, poliester, poliuretan i polimocznik. Najpierw następuje zdyspergowanie jednej fazy ciekłej złożonej z cieczy kapsułkowanej i reagenta potrzebnego do wytworzenia jednego z wyżej wymienionych polimerów, a następnie wprowadza się w fazie ciągłej.

W patencie polskim nr 117 790 i 134 710 proponuje się kapsułkowanie hydrofobowych substancji czynnych przez zmieszanie ich z hydrofobowym reagentem wielofunkcyjnym typu wieloizocyjanianu i zdyspergowanie fazy organicznej hydrofobowej w fazie wodnej, do której dodaje się wielofunkcyjną aminę lub jej sól. Otoczka polimocznikowa tworzy się w wyniku reakcji aminy zawartej w fazie wodnej i wieloizocyjanianu zawartego w fazie hydrofobowej zdyspergowanej.

W patencie amerykańskim nr 4 285 720 i w patencie polskim nr 101 769 proponuje się kapsułkowanie substancji niemieszających się z wodą przez ich zdyspergowanie wraz z wieloizocyjanianem i ewentualnie katalizatorem w wodzie bez dodatku aminy wielofunkcyjnej. Na powierzchni kropelek fazy organicznej następuje częściowa hydroliza grup izocyjanianowych z wytworzeniem

grup aminowych, które następnie reagują z pozostałymi grupami izocyjanianowymi tworząc wokół kropelek powłokę polimocznikową. Reakcje prowadzące do powstawania otoczki polimerowej można przyspieszać przez ogrzewanie do temperatury 90°C lub przez użycie typowych katalizatorów reakcji izocyjanianów z aminami.

Z polskiego opisu patentowego nr 118 818 znany jest sposób regulowania porowatości otoczki polimocznikowej, a tym samym szybkości uwalniania substancji czynnej poprzez dobór rodzaju wieloizocyjanianu lub składu mieszaniny izocyjanianów.

W polskim opisie patentowym nr 128 464 podano sposób przyspieszania procesu wytwarzania otoczki polimocznikowej na powierzchni kropel roztworu substancji czynnej polegający na wykorzystaniu katalizatorów przeniesienia międzyfazowego.

Sposób impregnowania porowatych granulek z obojętnej substancji stałej substancją stałą co najmniej częściowo niemieszającą się z wodą podano w polskim opisie patentowym nr 118 096. Tworzenie błony polimocznika zachodzi w tym wypadku w porach granulek nośnika nasyconego roztworem substancji czynnej w wieloizocyjanianie z dodatkiem rozpuszczalnika i katalizatora przeniesienia międzyfazowego. Po zanurzeniu w wodzie granulek nasyconych powyższą mieszaniną na granicy faz następuje częściowa hydroliza izocyjanianów i tworzenie powłoki polimocznikowej w wyniku polireakcji grup izocyjanianowych z grupami aminowymi powstałymi w wyniku hydrolizy. W opisie patentowym zwraca się uwagę na to, że obecność wody w nośniku jest niepożądana.

W znanych opisach patentowych woda używana jest w stosunkowo dużych ilościach jako rozpuszczalnik i/lub reagent i zwykle stanowi fazę ciągłą. Substancja czynna znajduje się w zdyspergowanej fazie organicznej, w której znajduje się również reagent hydrofobowy. Sposoby kapsułkowania znane z powyższych opisów patentowych nie nadają się do kapsułkowania substancji aktywnych związanych z nośnikami o charakterze hydrofilowym, zdolnymi do zatrzymywania pewnych ilości trudnej do usunięcia wody. Do takich nośników należą żywice jonowymienne, celuloza i jej pochodne oraz usieciowany dekstran. Nośniki takie stosowane są głównie do wiązania leków i innych substancji biologicznie czynnych oraz enzymów, gdzie istnieje potrzeba kontroli szybkości ich uwalniania.

Sposób według wynalazku polega na tym, że na wilgotne cząstki układu nośnik/substancja aktywna działa się roztworem hydrofobowym zawierającym rozpuszczalnik organiczny niemieszający się z wodą, co najmniej jeden monomer lub oligomer zdolny do polireakcji z udziałem wody oraz ewentualnie substancje pomocniczne, przy czym woda niezbędna do zajścia polireakcji i wytworzenia otoczki polimerowej nie tworzy fazy ciągłej lub rozproszonej lecz w postaci wilgoci znajduje się w cząstkach fazy rozproszonej zawierającej substancję kapsułkowaną.

Jako monomerów lub oligomerów używa się związków, które w obecności wody ulegają polimeryzacji albo hydrolizie do produktów zdolnych do tworzenia polimerów w wyniku polikondensacji lub poliaddycji.

Korzystnie jest, gdy jako monomery polimeryzujące stosuje się α-cyjanoakrylany i produkty pochodne, a jako monomery lub oligomery ulegające hydrolizie dwu- lub wieloizocyjaniany, chloroorganosilany lub ich pochodne. Ponadto roztwór hydrofobowy zawiera 1-80% wagowych, a korzystnie 1-10% monomerów albo oligomerów albo ich mieszaniny.

W sposobie według wynalazku nośnik wraz z substancją czynną zawierającą pewną ilość związanej z nim fizycznie wody miesza się z hydrofobowym roztworem monomeru lub mieszaniny monomerów zdolnych do polireakcji z udziałem wody obecnej w fazie rozproszonej, stałej i do tworzenia w wyniku polireakcji polimeru, który nie rozpuszcza się w stosowanym rozpuszczalniku organicznym. Do monomerów takich należą wieloizocyjaniany, α-cyjanoakrylany oraz związki krzemoorganiczne zawierające grupy łatwo hydrolizujące. W trakcie mieszania na powierzchni ziaren nośnika pod wpływem zawartej w nim wody i ewentualnie wody znajdujące się na ich powierzchni zachodzi polireakcja z udziałem monomeru rozpuszczonego w fazie ciągłej hydrofobowej, co powoduje powstanie otoczki polimerowej. Rodzaj polimeru tworzącego otoczkę polimerową jak również rodzaj polireakcji i jej szybkość zależą od rodzaju użytego monomeru. Polireakcja na granicy faz może być przyspieszona znanymi sposobami, takimi jak podwyższenie temperatury, zastosowanie katalizatorów reakcji lub katalizatorów przeniesienia międzyfazowego.

Przykład I. W zlewce umieszcza się 30 cm^3 toluenu, 0,9 g 4,4'-diizocyjanianu difenylometanu i w ciągu trzech godzin miesza się w temperaturze 70°C z 0,5 g wilgotnego preparatu

otrzymanego w wyniku działania wodnoalkoholowym roztworem kodeiny na wymieniacz jonowy Amberlite IRC 50(H). Ziarna wymieniacza zawierające kodeinę i pokryte warstwą polimocznika odsącza się, suszy w temperaturze pokojowej, przemywa 50 cm^3 wody destylowanej i suszy do stałej masy w temperaturze 70°C.

Przykład II. 0,5 g preparatu wymieniacz/kodeina otrzymanego jak w przykładzie I miesza się z roztworem 0,3 g 1,6-diizocyjanianu heksylenu w 25 cm^3 toluenu i postępuje dalej jak w przykładzie I.

Przykład III. W naczyniu polietylenowym sporządza się roztwór 0,3 g α-cyjanoakrylanu metylu w 25 cm^3 toluenu i otrzymany roztwór miesza się 1 godzinę w temperaturze pokojowej przy pomocy mieszadła magnetycznego pokrytego Teflonem z 0,4 g preparatu wymieniacz/kodeina otrzymanego jak w przykładzie I i wysuszonego w temperaturze 70°C, do którego dodano 0,1 grama wody. Otrzymany produkt odsącza się, suszy w temperaturze pokojowej, przemywa 50 cm^3 wody destylowanej i ponownie suszy w temperaturze pokojowej do stałej masy.

Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.
Cena 2,00 zł